

la revue du praticien

SUPPLÉMENT
AU N° 10
DÉCEMBRE 2011
TOME 61

LES CAHIERS DU MÉDICAMENT

SOMMAIRE/SUMMARY

- | | |
|---|---|
| <p>1 Association clopidogrel et inhibiteur de la pompe à protons : à éviter ou à discuter au cas pas cas Jean-François Bretagne</p> <p>3 Association fixe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique : une efficacité probable mais non démontrée Thierry Lefèvre</p> <p>5 Hypertension artérielle pulmonaire : l'époprosténol reste le traitement de référence, mais les thérapies combinées sont un enjeu majeur Olivier Sitbon</p> <p>7 Toux non productive gênante : le sirop d'hélicidine, un antitussif parmi d'autres Philippe Terrioux</p> | <p>1 Use of clopidogrel with proton-pump inhibitor: to avoid strictly or to authorize as the case may be Jean-François Bretagne</p> <p>3 Fixed combination of clopidogrel and acetylsalicylic acid: a likely but unproven efficacy Thierry Lefèvre</p> <p>5 Pulmonary arterial hypertension: epoprostenol remains the treatment of choice, but combination therapies are a major stake Olivier Sitbon</p> <p>7 Bothersome nonproductive cough: helicidine syrup, a cough suppressant among others Philippe Terrioux</p> |
|---|---|

Association clopidogrel et inhibiteur de la pompe à protons : à éviter ou à discuter au cas pas cas

Jean-François Bretagne Service des maladies de l'appareil digestif, hôpital Pontchaillou, 35033 Rennes Cedex. ✉ jean-francois.bretagne@chu-rennes.fr

Fin 2009, les agences du médicament, FDA pour les États-Unis, EMA pour l'Europe, et Afssaps pour la France, recommandaient de concert aux praticiens et aux patients concernés de ne pas associer un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à un traitement par clopidogrel, sauf « nécessité absolue ». Une possible diminution de l'effet antiagrégant plaquettaire du clopidogrel par les IPP venait, en effet, d'être confirmée dans l'étude contrôlée et randomisée OCLA,¹ où, selon les tests d'agrégation plaquettaire réalisés ex vivo, la proportion des patients considérés non répondeurs au clopidogrel était de 60,9 % dans le groupe de patients traités par oméprazole versus 26,7 % pour le groupe placebo. Ces données pharmacodynamiques furent confortées dans la plupart des études ultérieures pour l'oméprazole, alors que des résultats disparates étaient rapportés avec les autres IPP. Le clopidogrel est une prodrogue nécessitant d'être transformée en métabolite actif par le foie, grâce au cytochrome P450, notamment CYP2C19 et CYP3A4 que l'on sait être inhibés par les IPP, au premier rang desquels par l'oméprazole, qui diminue les concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel de 45 %.

La question centrale qui subsiste est celle de la pertinence clinique de l'effet biologique rapporté ex vivo. Si l'on se réfère à une récente méta-analyse regroupant 25 études et concluant à une

augmentation significative du risque de complication cardiovasculaire de 29 % et de celui d'infarctus du myocarde de 31 % chez les patients recevant un IPP en plus du clopidogrel,² on ne peut que souscrire aux recommandations des agences du médicament. Cependant, l'interprétation des résultats doit rester prudente, car d'une part il existe une hétérogénéité significative entre les études quant au risque cardiovasculaire, et d'autre part c'est faire fi des bénéfices digestifs éventuels que d'analyser séparément le risque cardiovasculaire. Selon une autre méta-analyse,³ les études de meilleure qualité (essais contrôlés et randomisés) ne montrent pas d'augmentation du risque cardiovasculaire, alors qu'il est observé une augmentation du risque relatif de 49 % (IC à 95 % : 1,43-1,55) pour les études de cohortes. Ainsi, l'essai COGENT, qui est le seul essai randomisé et contrôlé « IPP versus placebo » réalisé chez des patients recevant une bithérapie antiagrégante plaquettaire par aspirine et clopidogrel, n'a pas démontré d'augmentation significative du risque cardiovasculaire pour le groupe de patients recevant l'oméprazole (20 mg/j). Cependant, du fait de l'arrêt prématuré de l'essai, le nombre d'inclusions prévu n'avait pas été atteint, le suivi moyen était relativement court (106 j en médiane), et d'autre part les événements cardiovasculaires étaient peu nombreux (109 des 3 761 patients analysés), d'où la difficulté d'extrapoler les résultats rassurants de

cette étude à des populations à risque cardiovasculaire plus élevé. L'intérêt de cet essai contrôlé et randomisé est d'avoir démontré l'efficacité de l'IPP pour diminuer le risque d'hémorragie digestive haute dans une large population traitée par bithérapie antiagrégante (hazard ratio = 0,13 ; IC à 95 % : 0,03-0,56). Quant à l'augmentation du risque cardiovasculaire observée dans les études de cohortes, elle pourrait n'être due qu'au fait que les patients recevant des IPP avaient un risque cardiovasculaire plus élevé.

Gastroprotection : quand et laquelle ?

Associer un IPP au clopidogrel pose à la fois la question du rapport bénéfice digestif/risque cardiovasculaire, et celle des indications de la gastroprotection chez les patients recevant des antiagrégants plaquettaires. Selon les récentes recommandations de la Société européenne de cardiologie,⁴ la prescription d'un IPP, à l'exception de l'oméprazole, est recommandée chez les malades traités par clopidogrel lorsqu'il existe un antécédent d'hémorragie ulcéreuse ou d'ulcère gastroduodénal non compliqué. La prescription d'un IPP est dite appropriée lorsque plusieurs facteurs de risque sont présents : infection par *Helicobacter pylori*, âge supérieur à 65 ans, coprescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de corticostéroïdes. Selon les sociétés savantes américaines,⁵ la prescription d'un IPP devrait être systématique en cas de bithérapie antiagrégante plaquettaire, car l'augmentation du risque digestif dépasse alors celle du risque cardiovasculaire.

Quelles sont les alternatives à cette association ? Lorsque le clopidogrel est utilisé en monothérapie antiagrégante plaquettaire, il faut se poser la question de la substitution par l'aspirine à faible dose, car l'association IPP (ésoméprazole)-aspirine faible dose a été démontrée bien supérieure au clopidogrel seul dans 2 essais contrôlés et randomisés, en termes de prévention secondaire de la récurrence hémorragique ulcéreuse. Dans les cas de bithérapie antiagrégante, le remplacement du clopidogrel par le prasugrel, thiénopyridine de 3^e génération, est une alternative intéressante, car il n'a pas été décrit d'interaction entre les IPP et le prasugrel, mais le traitement est plus onéreux et expose à plus de complications hémorragiques.⁴ De nouveaux antiagrégants tels que le ticagrelor, inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP, constitueront aussi une alternative au clopidogrel. Quant à l'alternative aux IPP, ce sont les anti-H₂, mais leur efficacité est moins grande, et ils pourraient aussi, avec le clopidogrel, être associés à une augmentation du risque cardiovasculaire. Comme la cimétidine inhibe aussi le CYP2C19, il vaudrait mieux choisir un autre anti-H₂, comme la famotidine qui n'inhibe pas le CYP2C19 et qui a fait la preuve de son efficacité versus placebo pour prévenir la survenue d'ulcère gastroduodénal en association à la prise d'aspirine à faible

dose. Les anti-H₂ n'ont pas d'AMM reconnue pour la gastroprotection vis-à-vis des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des antiagrégants plaquettaires, même si plusieurs études cas-témoins ont mis en évidence leur capacité à diminuer le risque d'hémorragie ulcéreuse.

Si l'association est incontournable

Lorsque l'association IPP-clopidogrel paraît incontournable, la prudence conduit à prescrire l'IPP à la dose minimale efficace, si possible sous forme de traitement à la demande, lorsqu'il s'agit de traiter un reflux gastro-œsophagien. Lorsque l'indication est la gastroprotection, il faut recourir à un IPP à demi-dose, en évitant l'oméprazole malgré les conclusions rassurantes de l'essai COGENT. Parmi les autres IPP, certains auteurs recommandent de faire plutôt le choix du pantoprazole, du fait d'une moindre inhibition du CYP2C19, même si aucun des autres IPP n'a vraiment démérité à l'analyse des résultats hétérogènes de la littérature. La demi-vie plasmatique des 2 médicaments étant courte (1 à 2 h pour les IPP, 4 à 6 h pour le clopidogrel), il a été suggéré, sans preuve d'efficacité de cette mesure, d'espacer d'au moins 12 heures les 2 prises médicamenteuses, c'est-à-dire de prendre l'IPP le matin avant le petit déjeuner et le clopidogrel le soir au coucher. Quant à la place des tests d'agrégation plaquettaire ex vivo et de l'analyse du polymorphisme génétique du CYP2C19 pour guider le prescripteur, elle est en cours d'évaluation. Ainsi, il a pu être démontré récemment que doubler la dose du clopidogrel (150 mg au lieu de 75 mg/j) permettait d'annuler l'effet de l'IPP sur la réactivité plaquettaire.

En conclusion, la prescription d'un IPP chez un patient traité par clopidogrel pose clairement la question de la balance bénéfice-risque qu'il faut savoir traiter au cas par cas. •

Références

1. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60.
2. Siller Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:2624-41.
3. Chen M, Wei JF, Xu YN, Liu XJ, Huang DJ. A meta-analysis of impact of proton pump inhibitors on antiplatelet effect of clopidogrel. *Cardiovasc Ther* 2011 May 30. doi: 10.1111/j. (sous presse)
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011 Sep 21. (sous presse)
5. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2533-49.

J.-F. Bretagne déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Duoplavin

(association fixe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique, antiagrégants plaquettaires)

Pas d'avantage clinique démontré en prévention des événements liés à l'athérothrombose par rapport à l'utilisation conjointe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique pris séparément.

L'ESSENTIEL

❑ Duoplavin est une association fixe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique disponible sous deux dosages : 75 mg de clopidogrel associé à 75 mg ou 100 mg d'acide acétylsalicylique.

❑ Il est indiqué en substitution, chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique, en prévention des événements liés à l'athérothrombose, pour :

- syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent ;
- infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

❑ Aucune étude clinique n'ayant étudié spécifiquement cette association fixe, son intérêt n'a pas été démontré en termes de réduction de la morbi-mortalité.

Synthèse d'avis de la Commission de la transparence, en ligne sur le site de la HAS. Reproduction à l'identique, avec son autorisation.

Stratégie thérapeutique

❑ À la phase aiguë d'un syndrome coronaire aigu (SCA) ST –

- Trois situations cliniques peuvent être distinguées.

→ Le pronostic vital est mis en jeu immédiatement : le recours en urgence, dans les 3 heures, à une stratégie invasive immédiate (coronarographie et éventuellement geste de reperfusion) est justifié.

→ Le pronostic vital n'est pas engagé immédiatement, mais il existe un risque de complications aiguës : la stratégie invasive peut être différée jusqu'à 72 heures après le diagnostic.

→ L'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive.

- Dans tous ces cas, le traitement médicamenteux associe, notamment, la prescription d'une héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire), d'acide acétylsalicylique et d'un bêtabloquant. Il est utile d'associer le clopidogrel avec l'acide acétylsalicylique dès le début de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique ultérieure des patients (invasive ou non) et le niveau de risque estimé.

❑ À la phase aiguë d'un SCA ST +

- La désobstruction coronaire précoce contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre l'angioplastie et la fibrinolyse se fait en fonction de la situation clinique, et surtout du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie.

- Le traitement médicamenteux associe, notamment, la prescription d'une héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire), d'acide acétylsalicylique et, éventuellement, en cas d'angioplastie, d'un anti-GPIIb-IIIa. Le clopidogrel est prescrit soit en association à l'acide acétylsalicylique, soit seul si l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué. Le clopidogrel doit être débuté par une dose de charge de 300 mg suivie d'une prise quotidienne de 75 mg. Chez les patients de plus de 75 ans, la dose de charge n'est pas administrée.

❑ En dehors de la phase aiguë (post-hospitalisation)

Le traitement médicamenteux comprend notamment l'acide acétylsalicylique associé pendant 9 à 12 mois (au moins 12 mois en cas de pose d'un stent actif) au clopidogrel à la dose de 75 mg/j.

❑ Place des spécialités dans la stratégie thérapeutique

Duoplavin 75/75 et 75/100 sont des médicaments de deuxième intention, dont la prescription n'est envisageable que chez des patients adultes déjà traités par clopidogrel et acide acétylsalicylique aux mêmes doses.

L'intérêt d'une association à dose fixe dans la prise en charge des patients avec syndrome coronaire aigu, par rapport à la prise séparée des deux médicaments, n'est pas établi. De plus, ces spécialités ne sont pas adaptées à la prise en charge de tous les patients.

Données cliniques

❑ La bioéquivalence entre les associations fixes Duoplavin 75/75 et 75/100 et les associations libres de clopidogrel 75 et d'acide acétylsalicylique 75 ou 100 mg a été démontrée.

❑ Les études ne permettent pas de documenter l'efficacité de Duoplavin dans ces indications. Par ailleurs, la réduction de la morbi-mortalité n'a pas été établie avec les associations libres de 75 mg de clopidogrel + 75 ou 100 mg d'aspirine.

❑ Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique sont hémorragiques (hématomes, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale) et digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie).

Une attention particulière devra être apportée en cas d'arrêt de Duoplavin, notamment lors de la réalisation d'un acte invasif médical ou chirurgical. Si cet acte est programmé, la bithérapie devra être systématiquement substituée par une monothérapie par acide acétylsalicylique ou clopidogrel, conformément aux recommandations en vigueur¹.

Intérêt du médicament

❑ Le service médical rendu* par Duoplavin est important.

❑ Duoplavin 75 mg/75 mg et 75 mg/100 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.

❑ Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

(1) « Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires », SFAR 2006.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

© Haute Autorité de santé 2010
Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 21 juillet 2010 (CT-8086), disponible sur www.has-sante.fr

Commentaire

Thierry Lefèvre

hôpital privé Jacques-Cartier, 91300 Massy
t.lefevre@angio-icps.com

Commentaire d'expert
sollicité par
La Revue du Praticien
en partenariat avec
la Fédération
des spécialités
médicales.



Association fixe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique : une efficacité probable mais non démontrée

L'intérêt d'une double association antiplaquettaire après un syndrome coronaire aigu ou une angioplastie coronaire n'est pas discuté. Le problème majeur est le risque de non observance du traitement qui est associé à un risque élevé de nouveau syndrome coronaire aigu ou de thrombose de stent.

L'intérêt potentiel de Duoplavin (Bristol-Myers Squibb) est d'améliorer l'observance en simplifiant le traitement. Il s'agit en effet d'une association de clopidogrel (75 mg) et d'acide acétylsalicylique (75 ou 100 mg) se prenant à raison d'un comprimé par jour. Il est indiqué, selon les recommandations de la HAS, en substitution, chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique pour un syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST, avec ou sans angioplastie coronaire avec pose de stent.

Aucune étude clinique n'a étudié spécifiquement cette association fixe par rapport à la prise des deux médicaments mais les trois études comparatives présentées ont montré une bioéquivalence avec toutefois une diminution de la résorption de l'aspirine.

On peut se demander pourquoi l'indication dans l'angor stable traité par angioplastie avec stent n'a pas été demandée ou retenue car il s'agit d'une situation fréquente.

Pour ce qui de l'angioplastie coronaire, il est devenu courant de donner des doses d'aspirine de l'ordre de 160 mg/j, voire plus, notamment chez les patients diabétiques dont le turnover et l'activité plaquettaire sont augmentés ; et par ailleurs, de donner aux patients résistants au clopidogrel (dont l'efficacité est testée dans certains centres), 2 fois 75 mg, ce qui pourrait compliquer la prescription, voire inciter à

proposer au patient de prendre 2 prises par jour de Duoplavin, ce qui n'est pas prévu dans l'autorisation de mise sur le marché.¹⁻⁵

1. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
2. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294(10):1224-32.
3. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299(5):532-9.
4. Ferreira-Gonzales I, Marsal JR, Ribera A, et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug eluting stent implantation. *Circulation* 2010; 122:1017-25
5. Cuisset T, Cayla G, Silvain J. Clopidogrel resistance: what's new? *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103:349-53.

T. Lefèvre déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une connectivite

Progrès thérapeutique : important pour Flolan ; modéré pour Tracleer ; mineur pour Adcirca, Remodulin, Revatio, Ventavis et Volibris.

L'ESSENTIEL

❑ Les médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) n'apportent qu'un bénéfice symptomatique, et celui-ci est modeste.

❑ Flolan (époprosténol) est le seul ayant montré une augmentation de la survie. Son rapport efficacité/effets indésirables est donc important ; il est modéré pour les autres médicaments.

❑ Il s'agit de médicaments de première intention, excepté Remodulin et Ventavis, qui sont utilisés en deuxième intention.

❑ N.B. – Thelin a été retiré du marché en raison de son risque d'atteinte hépatique sévère.

Stratégie thérapeutique

❑ Le traitement conventionnel de l'HTAP associe anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

La prise en charge thérapeutique s'oriente vers une association de différents traitements.

❑ Chez les patients de classe fonctionnelle III de la NYHA, on peut utiliser :

- par voie orale : les antagonistes de l'endothéline (bosentan [Tracleer] ou ambrisentan [Volibris]) et les inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildénafil [Revatio] ou tadalafil [Adcirca]). L'utilisation de Revatio est limitée par la détermination de la dose optimale ;
- par voie inhalée : l'iloprost (Ventavis), en cas de contre-indication ou d'intolérance hépatique au bosentan ;
- par voie sous-cutanée continue : le tréprostinil (Remodulin), qui peut être proposé au même titre que l'iloprost (Ventavis). La décision d'entreprendre un traitement par tréprostinil doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion sous-cutanée continue au long cours ;
- en perfusion intraveineuse continue : l'époprosténol (Flolan).

• Chez ces patients de classe III, les prostacyclines (Flolan, Remodulin, Ventavis) sont donnés en seconde intention après échec des traitements oraux.

❑ Les spécialités par voie orale (Tracleer, Volibris, Adcirca et Revatio) sont indiquées chez les patients de classe fonctionnelle II.

❑ Flolan (époprosténol) est le seul traitement de référence indiqué chez les patients de classe fonctionnelle IV.

❑ La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire représente le traitement de dernière intention. Elle est envisagée en général chez des patients non améliorés au bout de 3 mois par traitement médical.

❑ Aucun traitement sauf le bosentan (Tracleer) n'est recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Données cliniques

❑ Aucun médicament de l'HTAP en dehors de Flolan n'a montré d'effet sur la réduction de la mortalité ou le ralentissent de l'évolution de la maladie. Ces médicaments n'apportent qu'un bénéfice symptomatique sur des critères intermédiaires, notamment le périmètre de marche au test de 6 minutes. Ce bénéfice est modeste, et le lien entre l'évolution du périmètre de marche et la morbi-mortalité n'est pas établi.

- Le développement clinique de Tracleer a été le plus complet : 5 essais *versus* placebo.
- Les données à long terme sont limitées pour Adcirca, Revatio, Ventavis et Volibris.
- Remodulin est en pratique peu utilisé du fait de la mauvaise tolérance de la perfusion sous-cutanée continue.

❑ Tracleer et Volibris sont associés à un risque d'atteinte hépatique.

Synthèse d'avis de la Commission de la transparence, en ligne sur le site de la HAS. Reproduction à l'identique, avec son autorisation.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en cardiologie, en pneumologie ou en médecine interne.

Intérêt des médicaments

❑ Le service médical rendu* par Flolan est important.

Le service médical rendu* par les autres spécialités est modéré.

❑ Flolan, compte tenu de son effet démontré sur la survie et de sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment dans l'HTAP de classe fonctionnelle IV, apporte une amélioration du service médical rendu** importante (ASMR II) dans la prise en charge de l'HTAP de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, idiopathique ou associée à une connectivite.

Tracleer, au vu des données disponibles et de l'expérience clinique, apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'HTAP de classe fonctionnelle II ou III, idiopathique ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale.

Adcirca, Revatio et Volibris apportent une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans l'HTAP de classe fonctionnelle II ou III, idiopathique ou associée à une col-lagénose systémique.

Remodulin et Ventavis apportent une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle III, idiopathique.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants.

La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

© Haute Autorité de santé 2010.

Ce document a été élaboré sur la base des avis de la Commission de la transparence du 5 janvier 2011, disponibles sur www.has-sante.fr

Commentaire

Olivier Sitbon

Centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère, service de pneumologie et réanimation, AP-HP, GH Paris-Sud, hôpital Antoine-Béclère, université Paris-Sud, 92140 Clamart. Olivier.sitbon@abc.aphp.fr

Commentaire d'expert sollicité par *La Revue du Praticien* en partenariat avec la Fédération des spécialités médicales.



Hypertension artérielle pulmonaire : l'époprosténol reste le traitement de référence, mais les thérapies combinées sont un enjeu majeur

Au cours des 20 dernières années, les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont permis le développement de médicaments ciblant des voies métaboliques dysfonctionnelles à l'origine d'une dysfonction endothéliale des artères pulmonaires.¹

À l'heure actuelle, 7 médicaments sont disponibles. Certains sont utilisables par voie orale, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (bosentan, ambrisentan), et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil). D'autres, la prostacycline et ses analogues, ne disposent pas de forme orale,

et doivent être utilisés par voie intraveineuse continue (époprosténol), sous-cutanée continue (tréprosténol), ou inhalée (iloprost). L'époprosténol, même s'il reste un traitement lourd et complexe du fait de son utilisation continue 24 h/24 par voie intraveineuse via un cathéter central à demeure, a transformé la prise en charge de l'HTAP, permettant un gain important de survie chez des malades ayant jusque-là un pronostic très sombre (médiane de survie de 2,8 ans).² L'apport des formes orales des autres molécules est un progrès indéniable quant à l'amélioration de la qualité de vie des malades, même si leur efficacité sur les symptômes semble moindre que celle de l'époprosténol.

Par ailleurs, l'impact de ces traitements oraux sur la survie, bien que difficile à déterminer, semble plus incertain. Cependant, une méta-analyse récente regroupant 3 140 patients inclus dans 21 essais contrôlés a montré une amélioration significative de la survie à court terme (14 semaines) avec une réduction globale de la mortalité de 43 % par rapport aux groupes contrôles (l'amélioration de la survie est constatée quand toutes les études sont analysées ensemble ; en revanche, quand on analyse par classe, on ne constate pas de réduction de la mortalité à court terme).³ De plus, l'analyse des données de survie des malades inclus

Commentaire (suite)

dans des registres internationaux et traités selon les recommandations actuelles montre une diminution notable de la mortalité, en particulier au cours des 5 dernières années.⁴ L'apport de ces nouveaux médicaments va donc au-delà du simple bénéfice symptomatique, à condition qu'ils soient utilisés précocement (d'où l'importance du diagnostic précoce ou du dépistage), dès le diagnostic établi, en se fixant des objectifs thérapeutiques ambitieux, et surtout en n'hésitant pas à associer ces différents traitements pour essayer

d'atteindre ces objectifs. Comme pour beaucoup d'autres affections chroniques (p. ex. insuffisance cardiaque, hypertension artérielle systémique, infection par le VIH), l'objectif principal est le contrôle de la maladie même si on ne peut la guérir. L'optimisation des stratégies thérapeutiques, avec la mise en route de ces traitements dans des formes moins sévères de la maladie, la définition d'objectifs thérapeutiques stricts et l'utilisation de thérapies combinées de plus en plus précoces, est un enjeu majeur pour les années futures.

1. O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:526-38.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective study. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
3. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.
4. Sitbon O, Yaici A, Cottin V, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in France. *Eur Heart J* 2011;32:675-6.

O. Sitbon déclare des interventions ponctuelles pour les entreprises Actelion, Bayer Health Care, GSK, Pfizer, Lilly, et United Therapeutics.

PNEUMOLOGIE

MISE AU POINT

SYNTHÈSE D'AVIS
DE LA COMMISSION
DE LA TRANSPARENCE

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Hélicidine (hélicidine), antitussif

Intérêt clinique faible dans le traitement de la toux non productive.

L'ESSENTIEL

❑ Hélicidine est un sirop indiqué dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

❑ Les nouvelles données ne permettent pas de s'assurer que son intérêt clinique est comparable à celui du dextrométhorphan, antitussif opiacé dont le SMR est considéré comme modéré. Par conséquent, l'intérêt clinique de l'hélicidine reste faible.

Stratégie thérapeutique

- ❑ La toux est une pathologie d'étiologie multiple. Il convient d'en rechercher la cause et de la traiter, lorsque c'est possible, avant de prescrire un traitement antitussif. Seules les toux gênantes et non productives peuvent justifier un traitement antitussif qui n'est que symptomatique.
- ❑ Le traitement est limité aux horaires où survient la toux et ne doit pas excéder quelques jours. Si la toux résiste à un antitussif administré à posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
 - Les associations fixes d'antitussifs ne sont pas recommandées (ajustement posologique difficile, addition des effets indésirables).
 - Les antitussifs opiacés (codéine, dextrométhorphan, pholcodine, noscapine) non associés ont un meilleur rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication.

Données cliniques

- ❑ Dans une étude randomisée en simple aveugle chez 247 adultes, le sirop d'hélicidine a été non inférieur à un sirop de dextrométhorphan à 0,3 % en termes d'amélioration du score de qualité de vie (CQLQ) évalué par le patient après 5 jours de traitement.

Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison de biais méthodologiques (notamment absence de groupe placebo, simple insu, critère de jugement principal validé sur très peu de patients et pour lequel on ne connaît pas l'effet du dextrométhorphan) et en raison de variations moyennes du score CQLQ entre J0 et J5 dans les deux groupes à la limite de la pertinence clinique, avec des écarts-types importants.

☑ Dans cette étude réalisée chez l'adulte, les deux sirops ont été bien tolérés.

En raison d'un risque de majoration de l'encombrement bronchique et d'aggravation d'une bronchiolite, l'utilisation d'hélicidine est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans.

Intérêt du médicament

☑ Le service médical rendu* par Hélicidine sirop est faible.

☑ Avis favorable au maintien du remboursement en ville et de la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

© Haute Autorité de santé 2011
Ce document élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 novembre 2010 (CT-8650) est disponible sur www.has-sante.fr
Reproduction à l'identique sur autorisation de la HAS.

Commentaire

Philippe Terrioux

8, rue des Cordeliers, 77100 Meaux
philter2@wanadoo.fr

Commentaire d'expert
sollicité par
La Revue du Praticien
en partenariat avec
la Fédération
des spécialités
médicales.



Toux non productive gênante : le sirop d'hélicidine, un antitussif parmi d'autres

La toux, mécanisme réflexe de défense, permet de débarrasser larynx, trachée et grosses bronches de sécrétions muqueuses, substances nocives, corps étrangers et particules infectieuses. La toux sèche est un symptôme banal qui ne devient gênant que par sa durée, sa fréquence et son intensité. Il est d'usage de distinguer la toux aiguë évoluant sur moins de 3 semaines, et la toux chronique qui dure plus de 3 semaines. La toux aiguë est souvent le résultat d'une infection virale des voies aériennes supérieures qui disparaît en moins de 2 semaines. Néanmoins, la toux peut être le premier signe d'une pathologie pulmonaire ou extrapulmonaire grave (infection, cancer, inflammations diverses...) à rechercher en premier lieu. En dehors de ces cas, la toux chronique, avec radiographie pulmonaire normale, est très souvent due à une pathologie sous-jacente (asthme, reflux gastro-œsophagien, rhinorrhée postérieure, BPCO...). Avant d'envisager

la prescription d'un antitussif, il est donc indispensable de s'assurer qu'aucune de ces causes ne l'explique.¹
Toutes ces précautions prises, devant une toux sèche persistant au-delà de 3 semaines, tout tabagisme (actif ou passif) ayant été arrêté, il est possible de prescrire un traitement antitussif.² Il peut être prescrit seul, mais pendant une courte période en sachant qu'aucun produit n'a un ratio thérapeutique satisfaisant. Il faut donc trouver celui qui a le meilleur rapport efficacité/effets indésirables. Hélicidine (Therabel Lucien Pharma) est un antitussif non antihistaminique non opiacé qui, dans la seule étude récente de 2001,³ montre une « non-infériorité » par rapport à un sirop de dextrométhorphan (antitussif opiacé). Ce résultat est entaché cependant de nombreux biais méthodologiques (pas de groupe placebo, simple insu, critère principal validé chez très peu de patients) et variations du score de qualité de

vie à la limite de la pertinence clinique. L'avis de la HAS qui lui laisse un service médical rendu faible apparaît donc pertinent. Pour l'instant, le dextrométhorphan reste quand même le « moins mauvais » des antitussifs, en espérant dans les années futures de nouvelles molécules plus actives et sans effets secondaires.

1. Chung KF, Pavord ID. Prevalences, pathogenesis and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1364-74.
2. Molassiotis A, Bryan G, Caresse A, Bailey C, Smith J. Pharmacological and non-pharmacological interventions for cough in adults with respiratory and non-respiratory diseases: a systematic review of the literature. *Respiratory Medicine* 2010;104:934-44.
3. Sergysels R, Art G. A double-masked, placebo-controlled polysomnographic study of the antitussive effects of Helicidine. *Current therapeutic research* 2001;62:35-47.

P. Terrioux déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Novartis, GSK, Boehringer, Astra et avoir été pris en charge (transport, hôtel, repas), à l'occasion de déplacement pour congrès, par Novartis, GSK, Vitalaire et Boehringer.

larevuedupraticien

114, avenue Charles-de-Gaulle,
92522 Neuilly-sur-Seine Cedex

Tél.: 01 55 62 68 00 - Fax: 01 55 62 68 12
revprat@gmsante.fr
www.larevuedupraticien.fr

Rédacteur en chef
Jean Deleuze

Rédactrices en chef adjointes
Marie-Aude Dupuy, Hélène Esvant

Comité de lecture et de rédaction scientifique
Jean-Noël Fiessinger, Jean-Michel Chabot,
Jean-François Cordier, Claude-François
Degos, Richard Delarue, Jean Deleuze,
Olivier Fain, Bernard Gavid, Laurent Karila,
Alexandre Pariente, Alain Tenaillon

Direction générale
Direction des publications
Alain Trébuçq (6903)
atrebuq@gmsante.fr

Direction administrative et financière
Bruce Cogitore (6861)
bcogitore@gmsante.fr

Direction marketing
Tatiana de Francqueville (6904)
tdefrancqueville@gmsante.fr

GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS
Principal actionnaire : ATMED SAS
www.globalmediasante.fr

GMSANTÉ
Global Media Santé

IMPRESSION : RAS (Villiers-le-Bel, 95) ISSN : 2116-1542